

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Luka Franolić

Akutizacija upalnih bolesti crijeva u trudnoći

Diplomski rad

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastrointestinalnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom dr. sc. Gorana Augustina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

SAŽETAK

Akutizacija upalnih bolesti crijeva u trudnoći

Luka Franolić

Upalne bolesti crijeva su idiopatske, upalne, kronične bolesti probavnog sustava nepredvidljivog tijeka. Unutar skupine upalnih bolesti crijeva spadaju Crohnova bolest i ulcerozni kolitis.

Upalne bolesti crijeva često mogu zahvatiti mlade žene u reproduktivnoj dobi. Pojava upalnih bolesti crijeva u trudnoći jednaka je učestalosti pojave tih bolesti u općoj populaciji. Bolest se u trudnoći može javiti po prvi put ili kao relaps prijašnje poznate bolesti.

Crohnova bolest u otprilike 50% pacijentica mlađih od 35 godina se javlja u vrijeme prve dijagnoze i 25% njih zatrudni po prvi put poslije dijagnoze. Trećina žena sa inaktivnom Crohnovom bolesti kod začeća će doživjeti relaps u trudnoći ili puerperiju. Bolest se klinički prezentira kao perforacija crijeva ili opstrukcija crijeva. Za dijagnostiku uz detaljnu anamnezu se koriste suvremene pretrage poput kolonoskopije, sigmoidoskopije i ultrazvuka. Liječenje Crohnove bolesti može biti medikamentozno ili kirurški. Od lijekova najčešće se koristi infliximab i 5-aminosalicilna kiselina. Od kirurških zahvata najčešće se radi resekcija crijeva s anastomozom ili stomom. Porod može biti elektivni vaginalni ili carski rez, te je ponekad zbog komplikacija potrebno učiniti hitni carski rez.

Ulcerozni kolitis ima sličnu incidenciju pojave u trudnoći kao i Crohnova bolest. Za dijagnostiku uz detaljnu anamnezu se koristi ultrazvuk. Liječenje je najčešće kirurški, operativnim zahvatima Turnbull "Blowhole" i totalna abdominalna kolektomija. Porod je uglavnom elektivan ili carski rez.

Ishod trudnoće u upalnim bolestima crijeva je vrlo dobar s povremenim povećanim rizikom nedonoščadi, smanjene tjelesne težine i visine za gestacijsku dob.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, trudnoća, akutizacija, liječenje

SUMMARY

Acute exacerbation of inflammatory bowel disease in pregnancy

Luka Franolić

Inflammatory bowel diseases are idiopathic, inflammatory, chronic diseases of gastrointestinal tract with unpredictable course. Inflammatory bowel diseases include Crohn's disease and ulcerative colitis.

Inflammatory bowel diseases often affect young women of reproductive age. The appearance of inflammatory bowel disease in pregnancy is equal to the incidence of these diseases in the general population. The disease can occur in pregnancy for the first time or as a relapse of an earlier known disease.

In approximately 50% of patients younger than 35 Crohn's disease occurs at the time of first diagnosis, and 25% become pregnant for the first time after diagnosis. A third of women with inactive Crohn's disease at conception will experience a relapse during pregnancy or puerperium. The disease presents clinically as intestinal perforation or obstruction. Diagnosis includes detailed history and use of modern time diagnostics such as colonoscopy, sigmoidoscopy and ultrasound. Treatment of Crohn's disease can be medical or surgical. Most often used drugs are infliximab and 5-aminosalicylic acid. The most common surgical procedure is resection of the intestine with anastomosis or stoma. Childbirth can be an elective vaginal or Cesarean section, and sometimes because of complications emergency C-section is done.

Ulcerative colitis has a similar incidence in pregnancy as Crohn's disease. Diagnosis includes detailed medical history and ultrasound. Treatment is usually surgical Turnbull " Blowhole " surgery and a total abdominal colectomy. Childbirth is mostly elective or Caesarean section.

The outcome of pregnancy in inflammatory bowel diseases is very good with occasional increased risk of premature infants, reduced body weight and height for gestational age.

Keywords: inflammatory bowel disease, pregnancy, acute exacerbation, treatment

POPIS KRATICA

CB	- Crohnova bolest
UC	- Ulcerozni kolitis
TNF	- Faktor tumorske nekroze
MR	- Magnetska rezonanca
CT	- Kompjuterska tomografija
CRP	- C reaktivni protein
MSCT	- Višeslojna kompjuterska tomografija
IPAA	- Ileal pouch anal anastomosis
VTE	- Venska tromboembolija
IBD	- Upalne bolesti crijeva
5-ASA	- 5-aminosalicilna kiselina

SADRŽAJ

UPALNE BOLESTI CRIJEVA.....	1
CROHNOVA BOLEST.....	1
EPIDEMIOLOGIJA	2
PATOLOŠKA SLIKA.....	2
KLINIČKA SLIKA.....	2
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	4
DIJAGNOZA.....	5
LIJEČNJE.....	5
PROGNOZA.....	6
ULCEROZNI KOLITIS.....	6
EPIDEMIOLOGIJA.....	6
PATOLOŠKA SLIKA.....	7
KLINIČKA SLIKA.....	7
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	8
DIJAGNOZA.....	8
LIJEČENJE.....	9
PROGNOZA.....	9
AKUTIZACIJA UPLANIH BOLESTI CRIJEVA U TRUDNOĆI.....	10
AKUTNA CROHNOVA BOLEST.....	10
UTJECAJ TRUDNOĆE NA CROHNOVU BOLEST.....	10
KLINIČKA PREZENTACIJA.....	11
DIJAGNOZA.....	12
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	12
LIJEČENJE.....	13
INDIKACIJE I PROCEDURE.....	13
PERIOPERATIVNA PROMATRANJA.....	14
RAZMATRANJE PORODA (VRSTA PORODA).....	14
LIJEKOVI ZA CROHNOVU BOLEST U TRUDNOĆI.....	16
PROGNOZA.....	19
AKUTNI ULCEROZNI KOLITIS.....	22
UTJECAJ TRUDNOĆE NA ULCEROZNI KOLITIS.....	22
INCIDENCIJA.....	23
DIJAGNOZA.....	23

LIJEČENJE.....	24
INDIKACIJE ZA HITNU OPERACIJU.....	24
OPERACIJSKI ZAHVATI.....	24
RAZMATRANJE PORODA (VRSTA PORODA).....	26
PROGNOZA.....	27
ISHOD MAJKE I FETUSA NAKON HITNIH OPERACIJA.....	29
 ZAHVALE.....	 30
LITERATURA.....	31
ŽIVOTOPIS.....	45

UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Upalne bolesti crijeva (engl. Inflammatory bowel disease – IBD) su idiopatske, upalne, kronične bolesti probavnog sustava nepredvidljivog tijeka (Vrhovac et al. 2008). Incidencija bolesti raste iz godine u godinu te su u patogenezi prepoznati genetski faktori i faktori okoliša. Osim zahvaćanja probavnog sustava, upalne bolesti crijeva mogu izazvati patološke promjene na drugim organima (ekstraintestinalne manifestacije – EIM). Najčešće zahvaćeni organi su koža, jetra, oči, zglobovi.

Unutar skupine upalnih bolesti crijeva razlikujemo četiri entiteta – Crohnovu bolest (CB), ulcerozni kolitis (UC), nedeterminirani kolitis i mikroskopski kolitis. (Vrhovac et al. 2008).

Crijevna je sluznica u stalnom stanju fiziološke upale, koja tvori ravnotežu između čimbenika koji aktiviraju imunosni sustav kao što su intraluminalni mikroorganizmi, dijetarni antigeni i endogeni upalni stimulusi, te obrambenih mehanizama domaćina. Pri upalnoj crijevnoj bolesti ta je ravnoteža poremećena (Damjanov 2011).

CROHNOVA BOELST

Crohnova bolest je kronična upalna bolest probavnog sustava nepoznate etiologije i nepredvidiva tijeka. Glavna karakteristika bolesti jest transmuralnost upale koja može zahvatiti bilo koji dio probavne cijevi, od usne šupljine do anusa, uz česte lokalne komplikacije izvan crijeva (Vrhovac et al. 2008). Bolest kod dvije trećine bolesnika zahvaća terminalni ileum pa se bolest nekada nazivala i terminalni ileitis.

Zahvaćenost probavnog sustava: jednjak, želudac i duodenum 2-5%, samo tanko crijevo 30-35%, tanko i debelo crijevo istodobno 40-55%, samo debelo crijevo 20-30%, rektum 10-20% i perianalna bolest (fistule, apscesi, fisure) 30-40% (Šoša 2007).

Epidemiologija

Incidencija CB-a jest 0,5-11,6 novih bolesnika godišnje na 100 000 stanovnika i posljednjih desetljeća pokazuje tendenciju porasta. Istraživanje nedavno provedeno u Hrvatskoj pokazalo je incidenciju od 7,0/100 000 (Vrhovac et al. 2008). Bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, ali se najčešće dijagnosticira u drugom i trećem desetljeću života. Postoji bimodalni način najčešćeg pojavljivanja bolesti. Prvi se javlja u dobi od 15. do 30. godine, a drugi od 55. do 80. godine života (Šoša 2007). Bolest je nešto češća u žena.

Čimbenici rizika koji mogu dovesti do razvoja CB su pušenje, oralni kontraceptivi, infekcije (virus ospica, cjepivo protiv ospica, virus rubeole), čimbenici iz ranog djetinjstva (higijena, pasivno pušenje, rani prekid znojenja), operacija slijepog crijeva te prehrana (rafinirani šećeri, margarin, kvasac, čokolada, Coca-Cola).

Patološka slika

Makroskopske i mikroskopske promjene na crijevu ovise o stadiju bolesti. Makroskopske promjene su aftozni ulkusi (mali defekti sluznice promjera 1-2mm s hemoragičnim rubovima i žućkasto-bjelkastom bazom), preskačuće lezije, zadebljanje crijeвне stijenke (nastalo zbog edema, upale, fibroze i hipertrofije mišićne stijenke), upala seroze, zadebljanje mezenterija (engl. fat wrapping), suženje lumena i strikture, sinusi, fistule i inflamatorni polipi.

Mikroskopske promjene su zahvaćanje upalnog infiltrata svih slojeva crijeвне stijenke, kriptalni apscesi (nakupljanje neutrofila u epitelu kripti), limfoidni agregati i nekazeozni granulomi u svim slojevima crijeвне stijenke.

Bitna karakteristika zahvaćanja probavne cijevi upalom jest diskontinuiranost, segmentalnost upale (engl. skip lesions) (Vrhovac et al. 2008).

Klinička slika

CB ima jako kompleksnu kliničku sliku u kojoj su dominirajući simptomi proljev, bol u trbuhu i gubitak na težini. Kronični ili povremeni proljevi javljaju se u preko 90% bolesnika. Stolica su tekuće ili kašaste, bez primjesa krvi, ako upalom nije zahvaćen kolon. Ako je zahvaćen kolon oko trećina bolesnika ima krvave

proljeve (Vrhovac et al. 2008). Bolovi se javljaju najčešće poslije jela te zbog transumuralnosti upale uzrokuju izrazito nelagodne bolove koji imaju karakter grčeva. Posljedica su suženja lumena i fistuliranja crijeva. Bolovi najčešće popuštaju poslije defekacije. Gubitak težine je vrlo čest te dovodi kod djece do usporenog rasta. Malapsorpcija može dovesti do nedostatne apsorpcije željeza i vitamina B₁₂, točnije do razvoja sideropenične i makrocitne anemije. Akutizacija bolesti se očituje proljevima i bolovima u trbuhu. Klinička slika može nalikovati na akutni apendicitis. Zbog mogućnosti fistulizacije i pojave sinusa može doći do razvoja apscesa koji dovode do povišenja tjelesne temperature, bljedoće i kaheksije. Fistule koje nastaju mogu postojati između vijuga crijeva (enteroenteralne), između crijeva i kože (enterokutane), prodirati u susjedne organe (rektovaginalne, enterovezikalne) ili se otvarati u glutealnoj i perianalnoj regiji.

Ekstraintestinalne manifestacije su česte na očima (uveitis, sklerokonjunktivitis), koži (nodozni eritem, pioderma gangrenosum) i zglobovima (ankilozirajući spondilitis, sakroileitis, artritis perifernih zglobova).

Kako bi se olakšala dijagnostika aktivnosti CB-a napravljen je Indeks aktivnosti Crohnove bolesti (Crohn's disease activity index – CDAI) (Tablica 1).

Tablica 1: CDAI (Vrhovac et al. 2008)

Parametar	Koeficijent
broj tekućih/mekanih stolica tijekom sedam dana	x2
bol u trbuhu tijekom sedam dana <ul style="list-style-type: none"> • 0 = odsutna • 1 = blaga • 2 = umjerena • 3 = teška 	x6
opće stanje tijekom sedam dana <ul style="list-style-type: none"> • 0 = dobro • 1 = umjereno • 2 = loše 	x6

<ul style="list-style-type: none"> • 3 = vrlo loše • 4 = izrazito loše 	
izvancrijevni simptomi <ul style="list-style-type: none"> • artritis/artralgije • iritis ili uveitis • erythema nodsum, pyoderma gangrenosum, stomatitis • analne fisure, fistule i apscesi • febrilnost tijekom prethodnog tjedna viša od 37,2 °C 	x30
opioidi kao terapija proljeva <ul style="list-style-type: none"> • 0 = ne • 1 = da 	x4
palpabilne abdominalne mase <ul style="list-style-type: none"> • 0 = ne • 2 = vjerojatno • 5 = sigurno 	x10
hematokrit muškarci 47, žene 42	x6
tjelesna težina (1-tjelesna težina/standardna težina) x 100	x1

Ako je zbroj <150 pacijent je u remisiji, ako je zbroj 150-450 pacijent ima umjereno aktivnu bolest, a ako je >450 pacijent ima tešku bolest.

Diferencijalna dijagnoza

Veliki broj bolesti i poremećaja oponaša CB. Neke od tih bolesti mogu biti infekcije (Salmonella, Shigella, Yersinia, paraziti i dr.), vaskularne bolesti (ishemija, vaskulitis, Behcetova bolest), maligne bolesti (limfom, adenokarcinom, sarkom, leukemija, karcinoid), lijekovima inducirani kolitis (pseudomembranozni, nesteroidima, kontraceptivima inducirani), postradijacijski kolitis i ostale bolesti koje mogu uzrokovati bol u trbuhu i/ili proljev (divertikulitis, celijakija, upala slijepog crijeva, kolageni ili limfocitni kolitis, sarkoidoza).

Dijagnoza

Za dijagnozu CB potrebno je uzeti dobru i detaljnu anamnezu bolesnika te provesti određene pretrage. Potrebni je učiniti laboratorijske pretrage za procjenu upalne aktivnosti. Tu nam pomažu povišeni C-reaktivni protein i ubrzana sedimentacija te hipoalbuminemija i povišeni jetreni enzimi zbog toksemije, sepse ili loše uhranjenosti. Pregled stolice također ima važnost zbog isključenja specifične upale probavne cijevi. Endoskopske pretrage se rade kako bi se procijenila proširenost bolesti. Najčešće su kolonoskopija, ezofagoduodenoskopija te enteroskopija kapsulom. Radiološke pretrage koje se rade su pasaža crijeva ili frakcionirana pasaža (enterokliza). CT je indiciran za isključenje upalnih kolekcija te MR kod evaluacije kompleksnih perianalnih bolesti (apscesi i fistule u maloj zdjelici).

Liječenje

CB se liječi medikamentozno i kirurški. Bolest se kirurški ne može izliječiti, ali se mogu ublažiti simptomi te smanjiti komplikacije vezane uz CB.

Lijekovi koji se koriste u liječenju CB-a su brojni. Najčešće korišteni su aminosalicilati (mesalazin – 5-ASA). Oni djeluju topički na sluznicu crijeva tako da inhibiraju proizvodnju citokina i inflamatornih medijatora putem pojačane ekspresije PPA-receptora (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) u epitelnim stanicama crijeva.

Kortikosteroidi se također koriste u liječenju CB. Oni su snažni antiinflamatorici koji blokiraju brojne inflamatorne puteve. Njihova primjena može biti sustavna ili topička.

Imunomodulatori, azatioprin i 6-merkaptopurin, lijekovi su koji se koriste kod bolesnika sa CB-om koji su imali teški relaps ili zahtijevaju veći broj liječenja steroidima tokom godine. Metotreksat i ciklosporini se također koriste kao imunomodulatori u bolesnika koji su otporni na azatioprin i 6-merkaptopurin.

Antibiotici, metronidazol i ciprofloksacin, indicirani su kod septičkih komplikacija, simptoma vezanih uz bakterijsko prerastanje u crijevu i perianalnih bolesti.

Također se sve više počinje primjenjivati biološka terapija. Najčešće se koristi infliksimab koji antagonizira TNF.

Kirurško liječenje se primjenjuje samo kod komplikacija CB-a. Što je trajanje bolesti dulje to je i broj operiranih bolesnika veći. Tako će više od 50% bolesnika s Crohnovom bolešću tankog crijeva koja traje 5 godina biti operirano. Oko 75% do 90% bolesnika s ileokolitisom podvrgavaju se operaciji tijekom 20 i 30 godina trajanja bolesti (Šoša 2007). Vrste kirurških operacija u CB tankog crijeva su: resekcija crijeva s termino-terminalnom anastomozom, strikturoplastika, incizija i drenaža apscesa, premoštenje (bypass) zahvaćenog dijela crijeva, ileostomija (Šoša 2007). Indikacije za operaciju su: neuspješno konzervativno liječenje te brojne komplikacije poput fistule, opstrukcije crijeva, apsces, perinalne fistule, fisure.

Prognoza

Crohnova bolest je kronično stanje koje se ni konzervativnim ni kirurškim liječenjem ne može izliječiti. Unatoč tome duljina trajanja života ne razlikuje se od one u općoj populaciji, neovisno o tome kada je bolest dijagnosticirana (Šoša 2007).

ULCEROZNI KOLITIS

Ulcerozni kolitis je idiopatska upalna bolesti crijeva kroničnog tijeka s brojnim remisijama i egzacerbacijama. Upalne promjene nalaze se uvijek u kontinuitetu od rektuma prema proksimalnijim dijelovima debelog crijeva (Vrhovac et al. 2008). Bolest zahvaća uglavnom sluznicu i podsluznicu debelog crijeva, sa početkom u rektumu i mogućim zahvaćanjem cijelog kolona.

Epidemiologija

Učestalost ulceroznog kolitisa visoka je u industrijaliziranim zemljama, a niska u zemljama tzv. Trećeg svijeta. Kreće se od 0,6 do 24,5 (Island) na 100 000 stanovnika (Vrhovac et al. 2008). Ulcerozni kolitis se najčešće javlja između

20-40 godine života, te mogućnošću da se javi u dobnoj skupini 60-80 godina. Bolest je nešto češća u muškaraca.

Većina bolesnika ima blagi oblik bolesti pri čemu su u 80% slučajeva zahvaćeni rektum i lijevi kolon. U 20% bolesnika zahvaćeno je cijelo debelo crijevo – to stanje nazivamo pankolitis (Šoša 2007).

Patološka slika

Specifičnost ulceroznog kolitisa, ujedno i razlika od Crohnove bolesti je da je crijevo zahvaćen u kontinuitetu, bez preskačućih lezija. UC se očituje upalom sluznice i submukoze, dok mišićni sloj i seroza nisu zahvaćeni upalnim promjenama. Makroskopski se promjene očituju u promjenama na sluznici (hiperemija i zrnatost sluznice, ulceracije i erozije), pojavom ulceracija, kao inflamatorni polipi, atrofijom sluznice, te kao toksični megakolon.

Mikroskopske promjene su upalno promijenjena sluznica i podsluznica. U akutnoj fazi upalne stanice difuzno zahvaćaju sluznicu te se nakupljaju u lumenima stvarajući kriptalne apscese. Stupanj infiltracije sluznice pokazatelj je aktivnosti bolesti. Mikroskopski još su vidljive regenerativne promjene grananja, skraćivanje, nepravilnost, proširenje i resičasti izgled crijevnih kripti.

Klinička slika

Simptomi UC ovise o proširenosti bolesti u debelom crijevu i intenzitetu upale sluznice. Budući da bolest započinje u rektumu glavni klinički simptom je rektalno krvarenje, pojava krvavih stolica. Osim krvi sadržaj stolice mogu biti sluz i gnoj. Česte tegobe koje se također javljaju su proljev, tenezmi, bolovi u trbuhu, povišena tjelesna temperatura te urgencija, koja često ne rezultira stolicom pa se naziva "lažni poziv".

Akutni napadaji bolesti karakterizirani su bolovima u trbuhu, povišeno tjelesnom temperaturom, sluzavo-krvavim proljevima i tenezmima. Nakon nekoliko tjedana dolazi do remisije (Šoša 2007). Teški akutni napadaji se nazivaju akutni fulminantni kolitisi i mogu dovesti do teških komplikacija poput toksičnog megakolona, perforacija i masivnog krvarenja. Ostale komplikacije koje se javljaju kod UC-a su fisure, apscesi, fistule, strikture i ileus.

Ekstraintestinalne bolesti koje se koreliraju s intenzitetom upale su periferni artritis (koljena i gležnjevi), nodozni eritem, pioderma gangrenosum i episkleritis. Dulje trajanje UC-a može povećati rizik za razvoj karcinoma i do 8 puta od opće populacije.

Klinička procjena bolesti služi se indeksom aktivnosti prema Trueloveu i Wittsu (Tablica 2).

Tablica 2: Indeks aktivnosti ulceroznog kolitisa prema Trueloveu i Wittsu (Vrhovac et al. 2008)

Blaga bolest	Umjereno teška bolest	Teška ili fulminantna bolest
bez sustavnih znakova	4-6 proljevastih stolica dnevno	> 6 proljevastih stolica dnevno
< 4 stolice na dan	tenezmi	rektalno krvarenje
bez znatnijeg krvarenja i anemije	povišena temperatura	vrućica
normalan puls i tjelesna temperatura	tahikardija	dehidracija
sedimentacija eritrocita < 37mm /sat	anemija	teška anemija
	sedimentacija > 30mm/sat	hipoalbuminemija
	artritis	toksični megakolon

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza Crohnove bolesti vrijedi i za ulcerozni kolitis. Najčešće su to infekcije, vaskularne bolesti, maligne bolesti, lijekovima inducirani kolitis, postradijacijski kolitis te druge bolesti crijeva.

Dijagnoza

Za dijagnozu UC-a potrebna je detaljna anamneza kao i klinički pregled. Uz to potrebno je napraviti laboratorijske pretrage (CRP, sedimentacija).

Endoskopske pretrage su važne za procjenu stupnja upale i određivanje proširenosti bolesti. Najčešće pretrage su nativna rektoskopija, kolonoskopija, ezofagogastroduodenoskopija i enteroskopija. Od radioloških pretraga koristi se nativna snimka abdomena, koja je važna u teškim oblicima bolesti jer isključuje ili potvrđuje toksični megakolon, ileus ili perforaciju crijeva. Irigografija je isto vrlo važna za procjenu komplikacija te pasaže crijeva. Ostale metode koje se koriste su ultrazvuk abdomena, MSCT abdomena, MR zdjelice.

Liječenje

Ulcerozni kolitis liječi se kao i CB medikamentozno ili kirurški. Primarno liječenje je medikamentozno. S obzirom na težinu i mjesto UC-a različita je primjena lijekova. Za distalni kolitis koristi se topikalni mesalazin, sam ili u kombinaciji s oralnim mesalazinom. Kortikosterodi su druga linija terapije te se koriste u teškim kolitisima koji se trebaju liječiti u bolnicama. Aktivni ljevostrani kolitis liječi se aminosalicilatima ili kortikosteroidima. U slučaju neuspješne terapije kortikosteroidima mogu se koristiti ciklosporin ili infliksimab.

Kirurško liječenje ulceroznog kolitisa indicirano je kada se konzervativnim liječenjem bolesti više ne može kontrolirati, odnosno kada se jave komplikacije bolesti (Šoša 2007). Najčešće operacije su proktokolektomija s ilealnim spremnikom (pouch) i analnom anastomozom ili proktokolektomija s običnom (po Brooku) ili kontinentom ileostomijom (po Kocku). Restorativna proktokolektomija – IPAA (engl. Ileal Pouch Anal Anastomosis) je najprikladnija elektivna operacija koja se sve češće koristi i u hitnim slučajevima. Na rezultate kirurškog liječenja utječu kirurška tehnika i funkcija (očuvanost) analnoga sfinktera prije i nakon operacija. Broj stolica koje bolesnik ima dnevno pokazatelj je uspješnosti operacije kada govorimo o funkciji (Šoša 2007).

Prognoza

Većina bolesnika (60-75%) ima intermitentni tijek bolesti s povremenim razdobljima aktivnosti bolesti različita stupnja težine te s razdobljima remisije. Kronično kontinuiran tijek bolesti ima 10-15% bolesnika, a ostali u početku imaju težak napadaj bolesti koji zahtijeva proktokolektomiju (Vrhovac et al. 2008).

AKUTIZACIJA UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U TRUDNOĆI

AKUTNA CROHNOVA BOLEST

Otprilike 50% pacijentica su mlađe od 35 godina u vrijeme dijagnoze i 25% zatrudne prvi put poslije dijagnoze upalne bolesti crijeva (Munkholm 1997; Heetun et al. 2007; Baiocco & Korelitz 1984). Ovaj raspon dobi odgovara godinama reprodukcije u žena i povećava pojavu Crohnove bolesti za vrijeme trudnoće.

Utjecaj trudnoće na Crohnovu bolest

Crohn i suradnici su zaključili da ako se početak bolesti javi za vrijeme trudnoće, bolest će biti teška (Crohn et al. 1956). Trenutno, trudnice sa CB-om mogu se podijeliti u 4 kategorije (Abramson et al. 1951):

- Inaktivna bolest kod začeća
- Aktivna bolest kod začeća
- Pojava bolesti tijekom gestacije
- Pojava bolesti u puerperiju

Otprilike trećina žena sa inaktivnom upalnom bolešću crijeva kod začeća će doživjeti relaps u trudnoći ili puerperiju. Pojava upale nije veća nego u drugim godinama pacijentičina života (Alstead & Nelson-Piercy 2003; Nielsen et al. 1984). Ako dođe do začeća dok je upalna bolest crijeva aktivna, bolest će se smiriti samo kod trećine žena s ulcerativnim kolitisom ili Crohnovom bolesti (Fonager et al. 1998; Hanan & Kirsner 1985). Jedna četvrtina pacijentica s aktivnom upalnom bolesti crijeva za vrijeme trudnoće će imati kroničnu aktivnu bolest, a polovici tih pacijentica bolest će se pogoršati (45% UC, 33% CB) (Alstead 2002). Aktivna bolest je povezana s pobačajima, mrtvorođenima, nedonoščadi i smanjenom tjelesnom težinom pri porodu (Subhani & Hamilton 1998). Zato se savjetuje da se zatrudni u vrijeme remisije upalnih bolesti crijeva.

Aktivnost bolesti može biti malo manja za vrijeme trudnoće (Agret et al. 2005). Učestalost relapsa može se smanjiti u tri godine poslije trudnoće (Castiglione et al. 1996). To je dokazano u desetogodišnjem kontrolnom istraživanju europske kohorte bolesnika sa 580 trudnoća (Riis et al. 2006). Pacijentice s aktivnom CB u trudnoći nisu imale veću stopu stenoza (37 % vs. 52%) ili resekcija (0.52 vs 0.66). Stopa relapsa se smanjila poslije trudnoće i u UC-u (0.34 vs. 0.18 upala/godišnje) i u CB-u (0.76 vs. 0.12 upala/godišnje).

Pacijentica sa CB-om u remisiji u vrijeme začeća će često biti bez simptoma tijekom trudnoće, sa stopom relapsa sličnom onom koji su dokumentirani u nacionalnoj kooperativnoj studiji Crohnove bolesti (Summers et al. 1979) i ishod njihove trudnoće je sličan općoj populaciji. Od žena sa aktivnom CB-om na početku trudnoće 60-70% imat će aktivnu bolest u trudnoći unatoč medicinskoj terapiji (Hanan & Kirsner 1985; Mogadam et al. 1981). U ovoj grupi moguće je smanjenje stope živorođenih (Hanan & Kirsner 1985). Nema dokaza da bi kod pacijentica s prvom pojavom simptoma u trudnoći ta bolest bila izrazito teška.

Za vrijeme puerperija rizik relapsa nije veći od uobičajenog. Teške egzacerbacije CB-a u trudnoći su rijetke. Još su rjeđe akutne manifestacije koje zahtijevaju operaciju (Crohn et al. 1956; Hanan & Kirsner 1985; Korelitz 1992; Blair et al. 1962), ali u objavljenim slučajevima, mortaliteti majke i djeteta bili su visoki (Blair et al. 1962).

Klinička prezentacija

1. Perforacija crijeva

Dva su moguća mehanizma nastanka slobodne perforacije crijeva u CB-u za vrijeme trudnoće. Ili nastanak apscesa u segmentima CB zbog mehaničkog stresa u porodu ili dolazi do propadanja intraabdominalnih organa koji ograđuju upaljene segmente. U drugom slučaju, velika maternica može spriječiti omentum i ostale organe abdomena da dovoljno dobro lokaliziraju upalu (Babaknia et al. 1977).

Perforacija crijeva se prezentira kao akutna abdominalna bol sa znakom peritonizma.

2. Opstrukcija crijeva

Distenzija abdomena, mučnine, povraćanje i grčevita abdominalna bol u ranim stadijima su vodeći simptomi. Tijekom bolesti bol postaje konstanta i nema prolaska stolice i plinova.

Dijagnoza

Standardne radiološke pretrage za CB kao što je irigografija označenim leukocitima su kontraindicirane zbog izlaganja fetusa radijaciji. Nekoliko izvješća je bilo publicirano o sigurnosti kolonoskopije, fleksibilne i rigidne sigmoidoskopije u trudnica. Ovi rezultati upućuju da endoskopija ne potiče porod ili ne rezultira teškim nuspojavama za majku ili dijete i da može biti provedena kod stabilnih trudnica (Korelitz 1992; Rustgi et al. 1986; Cappell et al. 1995). Abdominalni ultrazvuk može identificirati zadebljanje stijenke terminalnog ileuma ili postojanje intraabdominalnih apscesa. Abdominalna magnetska rezonanca je sigurna i neinvazivna pretraga u trudnoći i korisna za dijagnosticiranje CB-a (Shoenut et al. 1993). U slučajevima kada su pacijentice prezentirane s akutnom abdominalnom boli, elektronsko fetalno promatranje je nužno. To je i dijagnostički modalitet jer promjene u fetalnim znakovima mogu biti indirektan znak stanja akutnog abdomena. Fetalno promatranje sastoji se od periodičnog auskultiranja fetalnog srca Dopplerom ili kardiotokografijom.

Diferencijalna dijagnoza

Pod diferencijalnu dijagnozu najčešće spada opstrukcija crijeva. Kao i u općoj populaciji pacijenata s upalnim bolestima crijeva, najčešći uzrok opstrukcije crijeva su adhezije, upale crijeva sa ili bez striktura, ili ishemija crijeva. U trudnoći kompresija velike maternice također može biti uzrok. Dva su slučaja uspješne dekompresije uz Malecot katetere za vrijeme trudnoće. Prvi slučaj je bio rekurirajući sigmoidni volvulus (Alshawi 2005), a drugi kompresija vrećice (IPAA) (Herrington et al. 2012).

Liječenje

Indikacije i procedure

Rijetkost akutnih kirurških problema u trudnoći mogu dovesti do usporavanja u liječenju (Devore 1980). Zato se savjetuje da ginekolog, kirurg i gastroenterolog budu uključeni u liječenje pacijentice (Smolnec & James 1990). Kada se žena s anamnezom CB-a prezentira s peritonizmom mora se razmišljati o akutnoj manifestaciji bolesti. U takvim slučajevima kirurški zahvat ne bi trebao biti dugo odgađan. Pet od šest pacijentica u Hill i sur. istraživanju je imalo slobodne perforacije zbog CB (Hill et al. 1997).

Intraabdominalna kirurgija provedena u prvom trimestru povezana je sa povećanim rizikom za pobačaj; za planirane zahvate u drugom trimestru rizik je manji. U trećem trimestru laparotomija se može zakomplicirati s ranim porodom i tehničkim problemima (Dixon et al. 1983). Stanje pred operaciju, a ne operacija, određuje rizik za majku i fetus (Kammerer 1977).

Indikacije za kirurški zahvat u CB-u i UC-u za vrijeme trudnoće su jednake kao i u žena koje nisu trudne. Kada je prisutna akutna manifestacija CB-a, preporuča se uklanjanje septičkog žarišta i uklanjanje krajeva crijeva (Hill et al. 1997). Aktivna intraperitonealna sepsa povećava rizik za curenje anastomoza i pobačaj. Crijevne stome rijetko uzrokuju probleme. Ako je nakon trudnoće rezidualno crijevo zdravo, može se učiniti reanastomoza.

Operater bi trebao označiti mjesto stome prije operacije. U trudnica, najbolje mjesto za stomu na abdominalnom zidu je obično više od normalnih stoma jer će se spustiti nakon poroda.

Nakon kolektomije treba se donijeti odluka o rektalnom bataljku. Raspad bataljka i curenje koje vodi do intraabdominalne sepse je velika opasnost. Bataljak se ručno šije u dva sloja i zamota se omentumom ili se izvadi kao mukozalna fistula. Ako se stavlja mukozalna fistula, ostatak bataljka treba biti dugačak. Zbog povećane maternice, bataljak se treba provesti kroz ekstraperitonealanu ravninu duboko do širokog ligamenta i povećanih žila jajnika. Rektum je irigiran Betadinom za vrijeme operacija da se smanji višak krvavog

mukoidnog materijala i rektalna cijev se ostavlja dekomprimirana u postoperativnom vremenu (Dozois et al 2006).

Indikacije za operaciju tankog crijeva u trudnica sa CB-om nisu drugačije od opće populacije i uključuju opstrukciju crijeva ili perforaciju, krvarenje, ili apsces. U povijesti više prikaza slučaja operacija tankog crijeva zbog CB-a u trudnoći prikazuju povećanu smrtnost kod majke i fetusa; ali današnji rezultati pokazuju bolji ishod (Martimbeau et al. 1975). Serija slučajeva od šest operacija između gestacijskih tjedana 11-30 zbog intraperitonealne sepse uzrokovane CB-om izvješćuju o uspješnim porođajima zdrave djece u terminu ili blizu termina (jedno rođeno u 31. tjednu) u pet trudnica, dok je jedna imala pobačaj (Hill et al. 1997). Privremena ileostomija se generalno preferira kako bi se smanjio rizik postoperativnih komplikacija koje se mogu javiti nakon primarnih anastomoza.

Perioperativna promatranja

Trudnoća povećava 4-6 puta rizik za vensku tromboemboliju (VTE) (Heit et al. 2005) i vodeći je uzrok direktne smrti majke u razvijenim zemljama (CMACE 2007). Najveći rizik je prisutan u prvih šest tjedana postnatalnog perioda (Pomp et al. 2008). Pacijentice s upalnim bolestima crijeva, osobito one hospitalizirane s aktivnom bolesti, pod visokim su rizikom za razvoj VTE (Novacek et al. 2010; Nguyen et al. 2009). Hospitalizirane trudnice sa IBD-om imaju veći rizik od trudnica bez IBD-a, za CB OR 6.12 i za UC OR 8.44. Niskomolekularni heparin u profilaktičnoj dozi smanjuje rizik za VTE u pacijentica za 60-70% (NCGCACC 2010). Niskomolekularni heparin se pokazao sigurnim i uspješnim u trudničkoj populaciji (Greer & Nelson-Piercy 2005). Zato je razmišljanje o upotrebi profilakse niskomolekularnog heparina u trudnica s IBD-om u relapsu ili kod primitka u bolnicu visoko preporučljivo (RCOG 2009).

Razmatranje poroda (vrsta poroda)

Povećan je broj carskih rezova kod žena s upalnim bolestima crijeva. Koristeći podatke iz 2005 Nationwide Inpatient Sample, Nguyen i suradnici su istražili 2372 poroda sa CB-om i 1368 poroda s UC-om. U ovoj populacijskoj

studiji bile su povećani šanse za carski rez kod žena sa CB-om (aOR 1.72) i kod žena sa UC (aOR 1.29) s obzirom na kontrolu (Nguyen et al. 2009).

Elektivni porodi sa ili bez elektivne operacije

Indikacije za elektivni carski rez su opstetričke, aktivna perianalna bolest i prisutnost ilealne pouch-anal anastomoze.

Perianalne fistule ili apsces predstavljaju perianalanu CB; dok analne fisure i hemoroid ne (Ilnyckyi et al. 1999). Pacijentice sa inaktivnom perianalanom bolesti ili anamnezom bez perianalne bolesti nemaju povećani rizik pojave perianalne bolesti nakon vaginalnog poroda (Ilnyckyi et al. 1999). Ako pacijentice imaju aktivnu perianalnu bolest, ona može pogoršati njihovo stanje vaginalnim porodom. Jedan slučaj pokazuje povećanu incidenciju perianalne bolesti nakon epiziotomije (Brandt et al. 1995). Drugi slučaj prikazuje 69% (27/39) pacijentica sa CB-om bez anamneze perianalne bolesti imalo epiziotomiju u porodu. Samo jednoj pacijentici koja je imala treći stupanj laceracija napravljena je epiziotomija te joj se nakon jedne godine razvila perianalna bolest. Štoviše, više od deset pacijentica sa inaktivnom perianalanom bolesti u vrijeme epiziotomije nije prijavilo pojavu perianalne bolesti unatrag 2 godine od poroda (Ilnyckyi et al. 1999). Ostale studije su pokazale da vaginalni porod u pacijentica sa inaktivnom perianalanom bolesti neće dovesti do nepovoljnih ishoda (Beniada et al. 2005; Rogers & Katz 1995). U istraživanju Ilnyckyi i sur. epiziotomije su napravljene u istom postotku pacijentica s aktivnom i inaktivnom perianalanom bolesti. Grupa s inaktivnom perianalanom bolesti je imala veći postotak drugog i trećeg stupnja laceracija. Očito je da se kod pacijentica s aktivnom perianalanom bolesti više pazi na perineum za vrijeme trudnoće (Ilnyckyi et al. 1999).

Pacijentice sa IPAA mogu imati normalan vaginalni porod bez straha od oštećenja vrećice (Hahnloser et al. 2004). Općenito, funkcija analnog sfinktera (frekvencija dnevne i noćne stolice ili kontinencije) može biti promijenjena za vrijeme trećeg trimestra i u neposrednom postpartalnom periodu, ali se funkcija povraća u normalu kod većine pacijentica, obično tri mjeseca od poroda (Hahnloser et al. 2004; Ravid & Richard 2002; Juhasz et al. 1995; Kitayama et al.

2005). Iako nekoliko pacijentica može imati dugoročne probleme s analnom funkcijom, ona nije povezana sa vrstom poroda (Ravid et al. 2002). Mala studija tri pacijentice s anamnezom IPAA nije pokazala veći rizik ozljeda ili razderanja analnog sfinktera zbog vaginalnog poroda (Kitayama et al. 2005). Istraživanje kod 232 pacijentice s anamnezom IPAA nije pokazalo povećani rizik komplikacije vrećice ili funkcijskih problema uspoređujući pacijentice s vaginalnim porodom i pacijentice sa carskim porodom (Hahnloser et al. 2004).

Hitni porod zbog hitne IBD operacije

Kod pacijentica s akutnim abdomenom liječenje ovisi o trimestru trudnoće. U prva dva trimestra samo kirurški pristup učinjen je u slučaju akutnog abdomena. Nakon 28-og tjedna trudnoće savjetuje se carski rez zbog povećanog rizika postoperativnih komplikacija koje vode do spontane indukcije poroda (Dozois et al. 2006; Watson & Gaines 1987).

Poslije operacije bez carskog reza potrebno je praćenje fetusa već u postanestezijskoj sobi. Potrebno je pratiti znakove spontanog poroda.

Lijekovi za CB u trudnoći

Korištenje lijekova za vrijeme začeća i trudnoće velika su briga za pacijenticu i njezinog doktora. Velika većina lijekova koji se koriste u liječenju IBD nisu povezani sa štetnim učincima. Održavanje zdravlja majke je prioritet u liječenju (Tablica 3). Ako se bolest pogorša za vrijeme trudnoće većina pacijentica može biti uspješno tretirana 5-ASA lijekovima ili kortikosteroidima te se uspješno porodi u terminu (Zeldis 1989). Mogadam i sur. su zaključili da samo 2.7% pacijentica sa UC-om i CB-om zahtijeva kirurški zahvat dok su ostale pacijentice pod kontrolom lijekova (Mogadam et al. 1981).

Tablica 3: Lijekovi koji se koriste u liječenju upalnih bolesti crijeva (Mahadevan 2006; Stengel & Arnold 2008; Habal & Ravindran 2008)

Lijek	FDA	Trudnoća
Adalimumab	B	Limitirani ljudski podaci; nizak rizik
Alendronate	C	Limitirani ljudski podaci; životinjski podaci savjetuju rizik
Ampicilin/clavulanic acid	B	Mali rizik
Azathioprine/6-mercaptopurine	D	Mali rizik
Balsalazide	B	Mali rizik
Budesonide	C	Inhalirajući – Mali rizik
Cephalosporine	B	
Ciprofloxacin	C	Toksičnost hrskavice
Corticosteroids	C	Mali rizik: rascjep nepca, insuficijencija nadbubrežne, prematurno puknuće membrana
Cyclosporine	C	Mali rizik
Etanercept		
Fish oil supplements	-	Sigurno, vjerojatno pomaže
Infliximab	B	Mali rizik; limitirani ljudski podaci
Loperamide	B	Mali rizik
Mesalamine	B	Mali rizik
Methotrexate	X	Teratogeno
Metronidazole	B	Limitirana upotreba – izbjegavati u prvom trimestru
Olsalazine	C	Mali rizik
Risedronate	C	Limitirani ljudski podaci
Rifaximin	C	Nema podataka za ljude: za životinje teratogen
Slufasalazine	B	Mali rizik. Folati dnevno
Sulfonamide	C	Ne preporuča se
Tacrolimus	C	Mali rizik

Tetracycline	C	Ne preporuča se
Thalidomide	X	Teratogeno

Dodaci folata se savjetuju u svakoj trudnoći kako bi se smanjio rizik defekta neuralne cijevi, a osobito su važni kod uzimanja sulfasalazina. Sulfapiridinska polovica u sulfasalazinu inhibira folat konjugazu te dolazi do smanjenja apsorpcije folata (Subhani & Hamilton 1998). Ostali 5-ASA lijekovi ne sadrže sulfapiridin i ne nose rizik malapsorpcije folata. Kod pacijentica s neuspješnom terapijom 5-ASA, prednizon, azatioprin, ciklosporin i infliksimab se mogu koristiti. Umjesto imunoterapije postoji i mogućnost operacije.

Većina kliničara smatra da molekula infliksimaba koja sadrži IgG₁ limitira transfer kroz placentu za vrijeme prvog trimestra (Simister 2003). Sigurnost infliksimaba poslije prvog trimestra je nepoznata jer IgG podvrste prolaze u fetus za vrijeme drugog i trećeg trimestra (Mahadevan 2005). Jedan prikaz slučaja dokumentira klinički značajno izlaganje infliksimabu preko placentarnog transfera i produljeno poluvrijeme lijekova u novorođenih (Vasiliauskas et al. 2006). Mogući mehanizam izlaganja fetusa infliksimabu je zbog placentalnog transfera majčinih IgG protutijela s početkom u drugom trimestru i na vrhuncu pred termin. Nisu zabilježene nikakve fetalne abnormalnosti u ovom slučaju. Ova istraživanja savjetuju da pacijentice izbjegavaju terapiju antitijelima poslije 30. tjedna gestacije. Majke bi se trebale prebaciti na terapiju kortikosteroidima (Vasiliauskas et al 2006; Friedman & Regueiro 2002). Dvije velike studije su dokazale da se ishod poroda može usporediti s generalnom populacijom ili pacijenticama koje nisu uzimale infliksimab (Lichtenstein et al. 2006; Katz et al. 2004).

Trudnice sa CB-om otpornom na infliksimab uspješno su liječene aladimumabom, rekombiniranim IgG₁ monoklonalnim anti-TNF antitijelom (Sanchez Munoz et al. 2005). Trudnoća je bila bez komplikacija i fetus je pokazivao normalan razvoj (Vesga et al. 2005). Prikazan je slučaj korištenja etanercepta, topljivog TNF receptor fuzijskog proteina koji se veže i inaktivira TNF, u trudnoći bez komplikacija pacijentice sa refraktornim reumatoidnim artritisom (Sills et al. 2001).

Prognoza

Fertilitet i seksualno zdravlje

Efekt CB-a na fertilitet je kontroverzan. Neke studije, osobito starije, tvrde da je fertilitet ispod normalnog (Fielding & Cooke 1970; De Dombal et al. 1972). Odnosi, seksualno zdravlje i fertilitet pacijenata s IBD-om su međusobno povezani. Kronične IBD smanjuju kvalitetu života (Irvine et al. 1994). Simptomi IBD, uključujući proljev, problemi sa kontinencijom i gubitkom težine sigurno imaju utjecaj na prikaz svojeg tijela, osobito u adolescenata i mlađih odraslih osoba. Nuspojave kao dobivanje na težini zbog steroida isto mogu utjecati na osjećaj neprivlačnosti i gubitka samopouzdanja. Djeca sa IBD-om mogu iskusiti smanjeni rast i zakašnjeli pubertet što može imati ozbiljne posljedice na samopouzdanje i sliku tijela. Mladi sa IBD-om mogu okusiti teškoću formiranja intimnih odnosa i brigu da neće imati normalan seksualni život. Strah od prijenosa IBD-a na potomke i strah od izlaganja fetusa terapiji za IBD u trudnoći mogu dovesti do želje za nemanjem djece. Operacije stome su veliki životni događaj, osobito za adolescente (Las et al. 1987). Razvoj IBD-a može napraviti veliki pritisak na prijašnje dobre odnose i ženama otežati normalan seksualni odnos (Burnham et al. 1977; Moody et al. 1993).

Varijable kao sistemski učinak bolesti, npr. zamor i anemija, kao i učinak lijekova, kortikosteroida, mogu utjecati na libido te seksualnu aktivnost. Postoperativne dispareunije mogu jednako tako utjecati na seksualnu aktivnost i mogućnost začeća (Fielding & Cooke 1970).

Dispareunija, uključenost jajovoda u upalni proces, loše opće stanje i medicinski savjeti protiv trudnoće svi su međusobno povezani (Baiocco & Koreltiz 1984; Mayberry & Weterman 1986). Dispareunija i vaginalna kandidijaza su češće nego u zdravih žena i mogu biti uzrok poteškoća (Moody et al. 1993). Fertilitet se čini normalnim nakon remisije u žena sa CB-om. Žene koje imaju prvu trudnoću nakon IBD-a imaju manji broj trudnoća od opće populacije, dok žene koje su bile trudne prije IBD-a imaju normalnu reproduktivnu anamnezu (Baird et al. 1990). Osim toga, žene sa CB-om kasnije zatrudne (Larzilliere &

Beau 1998) i imaju manji broj djece poslije dijagnoze sa većom stopom nemogućnosti začeća (Mayberry & Weterman 1986).

Populacijske studije su pokazale stope infertiliteti u CB pacijentica slične onima u općoj populaciji (Baird et al 1990; Hudson et al. 1997). U usporedbi s medikamentoznom terapijom kirurški zahvati mogu smanjiti fertilitet. Razvoj postoperativnih adhezija pridonosi povećanoj stopi infertiliteta (Hudson et al. 1997). Khosla i sur. su otkrili da je stopa infertiliteta u 112 oženjenih žena sa CB-om jednak općoj populaciji (Khosla et al. 1984).

Ishodi trudnoće

Populacijske studije žena sa CB-om pokazale su povećani rizik nedonoščadi, smanjenu tjelesnu težinu i veličinu za gestacijsku dob novorođenčadi (Fonager et al. 1998; Kornfeld et al. 1997; Norgard et al. 2000; Dominitz et al. 2002).

Prediktori lošeg ishoda (nedonošće, smanjena težina i visina, kongenitalne anomalije, APGAR, mrtvorođeni i komplikacije pri porodu) u velikoj studiji Mahadaven i sur. pacijentice sa IBD (UC ili CB) su imale kirurške zahvate (Mahadevan 2006). Za razliku od ostalih studija, aktivnost bolesti i lijekovi nisu bili prediktori za štetan ishod. U prijašnjim studijama aktivnost bolesti kod začeća bila je povezano s povećanim mortalitetom fetusa (Morales et al. 2000) i nedonoščadi (Nielsen et al. 1983); aktivnost bolesti tokom trudnoće povezano je sa smanjenom težinom i nedonoščadi (Bush et al. 2004; Fedorkow et al. 1989). Postoje mnoge teorije nastanka tih štetnih učinaka, ali etiologija je još uvijek nejasna. Jedna hipoteza je da povećana količina prostaglandina za vrijeme aktivacije bolesti u trudnoći može dovesti do indukcije poroda kontrahirajući glatke mišiće (Reddy et al. 2008; Gould et al. 1981). Druga teorija je da povećana permeabilnost crijeva za vrijeme upale može utjecati na nutritivne i imunološke faktore koji utječu na porod (Reddy et al. 2008).

Jedan od potencijalnih prediktora štetnog ishoda je CB ileuma (Moser et al. 2000) i prijašnje resekcije crijeva (Moser et al. 2000; Mahadevan et al. 2005). U općoj populaciji, pušenje je poznati faktor za novorođenčad niske tjelesne težine i za aktivnost CB-a u žena (Heetun et al. 2007). Trudne CB bolesnice koje

puše povećavaju rizik nedonoščadi sa smanjenom tjelesnom težinom (Heetun et al. 2007; Lamah & Scott 2002).

Supkliničke infekcije su drugi problem. Iako su žene bez simptoma na početku trudnoće, moguće je da se upala prikaže na kolonoskopiji i/ili biopsiji te može utjecati na povećani broj smanjene novorođenčadi za svoju gestacijsku dob (Moser et al. 2000).

Pacijentice s ileostomijom su se pokazale sposobnima za normalnu trudnoću (Illyckyji et al. 1999; De Dombal et al. 1972; McEwan 1972). Studija Porter i Stirrat je pokazala smanjen hemoglobin kod pacijentica sa ileostomijom u trudnoći, ali bez negativnog efekta na ishod trudnoće (Porter & Stirrat 1986).

Perinatalni ishod

Jednom kada je trudnoća završila može se očekivati zdravo novorođenče. Abnormalna tjelesna težina, mrtvorodenče, spontani pobačaj i kongenitalne abnormalnosti nisu češće od opće populacije bez upalne bolesti crijeva (Khosla et al. 1984). Mahadaven i Li otkrili su da aktivnost bolesti nije predskazujuća za štetan ishod trudnoće (Mahadevan & Li 2007). Čak i kod umjerenog do teškog stanja bolesti nije došlo do štetnih ishoda. Slično, populacijska studija u Danskoj nije pronašla povećani rizik za štetni ishod koji je povezan s aktivnošću bolesti (Norgard et al. 2007).

Ishod trudnoće nakon hitne operacije

Hitne operacije za vrijeme trudnoće su pokazale povezanost s povećanim rizikom gubitka djeteta (60%). U istraživanju Hill i sur. gdje je pet od šest pacijentica imalo slobodnu perforaciju, samo jedan fetus je umro (Hill et al. 1997).

Morbiditet i mortalitet majke

Povraćanje uzrokuje prolaps stome nakon trudnoće te je potrebna revizija. U 1972. godini bilo je brige o formiranju apscesa i fistula kod pacijentica zbog brzog smanjenja maternice u puerperiju. Smanjenje maternice vodi do puknuća

adhezija koje odvajaju apscesne šupljine, a to dovodi do širenja peritonitisa (Soltau 1972).

Pet od šest pacijentica u Hill i sur. istraživanju je imalo slobodnu perforaciju, te nije došlo do njihove smrti (Hill et al. 1997).

AKUTNI ULCEROZNI KOLITIS

Prva povezanost UC-a sa trudnoćom je notirana od Gossage i Price prije jednog stoljeća na simpoziju koji je održan na Royal Society of Medicine 1909. godine (Gossage & Pierce 1908-1909).

Utjecaj trudnoće na ulcerozni kolitis

Kao i kod CB-a, trudnice s ulceroznim kolitisom se mogu podijeliti u četiri kategorije:

- Inaktivna bolest kod začeća
- Aktivna bolest kod začeća
- Pojava bolesti tijekom gestacije
- Pojava bolesti u puerperiju

Willoughby i Truelove su otkrili da kod pacijentica s UC-om koje imaju inaktivnu bolest pri začeću bolest ostaje inaktivna kroz cijelu trudnoću, dok kod pacijentica s aktivnom bolesti, bolest ostaje aktivna ili se čak pogorša (Willoughby & Truelove 1980). Ostali prikazuju da 50% aktivnih slučajeva aktivne bolesti ima poboljšanje bolesti i u svim slučajevima je bolest ušla u remisiju u osmom tjednu gestacije (McEwan 1972). Nielsen i sur. su prikazali stopu egzacerbacije od 34% godišnje za vrijeme trudnoće i 32% godišnje u općoj populaciji žena s UC-om (Nielsen et al. 1983). Općenito, ženama s IBD u trudnoći bolest će se jednako često aktivirati kao i u žena koje nisu trudne. Objavljeno je da 30-50% pacijentica s UC-om ima egzacerbaciju u trudnoći ili ranom postpartalnom periodu (Katz & Pore 2001).

Iako je uzorak mali, jedno istraživanje je pokazalo da uzastopne trudnoće nemaju utjecaja (McEwan 1972).

Relaps UC-a najčešće se dogodi u prvom trimestru ili puerperiju (Willoughby & Truelove 1980; Mogaedem et al. 1981; Vender & Spiro 1982; Jarnerot 1982; Sorokin 1983; Donaldson 1985). Pretpostavlja se da povećane doze cirkulirajućeg 17-hidroksikortikosteroida u serumu u drugom i trećem trimestru induciraju remisiju u tom periodu (De Dombal et al. 1965); nakon trudnoće doza naglo pada (Peterson et al. 1977). Iako je kortizol sastojak 90% totalnog plazmatskog 17-hidroksikortikosteroida u trećem trimestru, to je zbog povećanog broja glukokortikoidnog vezujućeg proteina, transkortina. Biološki aktivan kortizol se ne mijenja (Jarnerot 1982) i ne povećava se aktivnost steroida u trudnoći. Teški kolitisi su rijetki u trudnoći.

Incidencija

Uzimanje anamneze je vrlo važno jer uzroci akutnog abdomena zbog UC-a koji se treba operirati i onoga koji se ne treba operirati su različiti. Iako UC i trudnoća međusobno koegzistiraju rijetko je potrebno učiniti operaciju kako bi se spasila majka od fulminantnog kolitisa. Do 1987. bilo je prikazano samo 35 slučajeva u literaturi (Abramson et al. 1951; McEwan 1972; Webb & Sedlack 1974; Peskin & Davis 1960; Marshak et al. 1960; Maddix 1962; Goligher et al. 1968; Jalan et al. 1969; Holzbach 1969; Flatmark et al. 1971; Ritchie 1971; Cooksey et al. 1985). Još je rjeđe da su pacijentice s UC-om operirane zbog akutnog abdomena za vrijeme trudnoće. Uzroci opstrukcije tankog crijeva u operiranih pacijentica su adhezije, volvulus tankog crijeva i vanjska kompresija maternice na IPAA ili tanko crijevo proksimalno od IPAA (Herrington et al. 2012; Walker et al. 1997).

Dijagnoza

Nekoliko izvješća je objavljeno o sigurnosti kolonoskopije i fleksibilne i rigidne sigmoidoskopije u trudnih pacijentica. Ti autori zaključuju da endoskopija ne potiče porod i da ne rezultira značajnim nuspojavama za majku ili fetus, te da

se može sigurno provoditi kod stabilnih trudnica (Korelitz 1992; Rustgi et al. 1986; Cappall & Sidhom 1995).

Ultrazvuk se koristi u porodništvu i najsigurniji je oblik radiološke pretrage. Može se koristiti kako bi se provjerilo formiranje apscesa, kao i debljina stijenke crijeva (dokaz aktivne upale).

Dijagnostika u hitnim slučajevima

Klinička dijagnostika u trećem trimestru je izrazito teška zbog povećane gravidne maternice i premještanja intraperitonealnih organa. Dodatnu teškoću čini kada liječnici ne žele napraviti inicijalni i ponavljajući rendgen abdomena koji bi kod žena koje nisu trudne bio napravljen. Specifičnoj težini dijagnostike pridonose dislokacije tankog i debelog crijeva u trećem trimestru, što značajno otežava dijagnostiku.

Teško je izmjeriti proširenje kolona u različitim segmentima kolona ako se sumnja na toksični megakolon, osobito u trećem trimestru.

Nedavno se počela koristiti magnetska rezonanca koja je sigurna u trudnoći (Shoenut et al. 1993; van Loon et al. 1997), ali njezina primjena u hitnim stanjima je limitirana.

Liječenje

Indikacije za hitnu operaciju

Prema podacima iz 1980-ih, za 2.3-3.9% UC pacijentica za vrijeme trudnoće je bila potreba operacija (Webb & Sedlack 1974; Mogadam et al. 1981). Indikacije za hitnu operaciju kod pacijentica s UC-om su nezaustavljivo krvarenje, perforacija, toksični kolitis i fulminantna bolest koja ne reagira na lijekove. Iste indikacije su i kod trudnih pacijentica.

Operacijski zahvati

Mnogi zahvati, divertirajuća loop ileostomija i totalna proktokolektomija su opisane za liječenje fulminantnog i toksičnog UC-a u trudnica. Neki zahvati su se dokazali neodgovarajućima. Sama ileostomija je nedovoljna jer i dalje postoji rizik

za perforaciju divertirajućeg kolona. Proktokolektomija se isto pokazala nedovoljno dobrom u akutnim situacijama jer duga i komplicirana operacija zahtijeva disekciju zdjelice što može biti vrlo teško zbog povećane materice i proširenih krvnih žila zdjelice. Također, povećana manipulacija gravidnom maternicom može povećati rizik spontanog i prije terminskog poroda.

Turnbull "Blowhole" zahvat

1971. Turnbull i sur. su savjetovali dekompresiju i olakšanje kožnim otvorima za zrak (eng. blowhole) i loop ileostomijom za pacijentice sa toksičnom dilatacijom kolona kako bi se spriječila sepsa u teško bolesnih pacijentica (Turnbull et al. 1971). Hitne kolektomije u ovakvim situacijama imaju visok majčin i fetalni mortalitet sa stopom 53 i 29% (Rajapakse & Korelitz 2001). Novija istraživanja pokazuju da kod hitne kolektomije nema majčinog i fetalnog mortaliteta (Haq et al. 2006). Ooi i sur. prikazuju dobar uspjeh Turnbull tehnikom kod dvije trudne pacijentice s toksičnim kolitisom (Ooi et al. 2003). Ovaj zahvat ima prednost zbog kraće anestezije i minimalne kirurške traume, što može dramatično poboljšati ishod jako teških pacijentica. Štoviše, neke pacijentice imaju izrazito zahvaćen kolon da sama mobilizacija kolona može dovesti do ijetrogene perforacije i kontaminacije stolicom. Nedostatak ovog zahvata je da ostatak kolona može dovesti do toksičnosti (teško krvarenje, sepsa) te je potrebno ponoviti zahvat što vodi do povećanog rizika za majku i fetus. Zbog toga se Turnbull zahvat danas sve manje koristi.

Totalna abdominalna kolektomija

1951. Crile i Thomas savjetuju totalnu abdominalnu kolektomiju i krajnju ileostomiju s očuvanjem rektuma za toksični megakolon (Crile & Thomas 1951). Jednostavna ileostomija nije pružala zadovoljavajuće rezultate, jer je prošireni kolon mogao perforirati bez obzira na diverziju. Stopa mortaliteta je bila između 50-70%, stopa koja nije bila bolja od one učinjene lijekovima u općoj populaciji (Fazio 1980). Totalna abdominalna kolektomija s očuvanjem rektalnog bataljka i Brooke ileostomijom je najčešći zahvat koji se radi kod teško bolesnih pacijentica koje trebaju brzu ili hitnu operaciju zbog fulminantnog ili toksičnog UC. Ova

opcija je bolja jer uklanja većinu bolesti i ne zahtijeva crijevne anastomoze ili duboke disekcije zdjelice, dok omogućuje ukidanje lijekova. Najvažnije, ne isključuje i ne ugrožava rezultat naknadne IPAA operacije (Dozois et al. 2006; Penna et al. 1993). Nakon kolektomije treba se odlučiti o rektalnom bataljku. Raspad bataljka i curenje koji mogu dovesti do intraabdominalne sepse su velika briga. Bataljak može biti ručno zašiven u dva sloja te omotan u omentum. Ovaj zahvat je siguran ako upala nije zahvatila i ugrozila stabilnost abdominalnog zida. Druga opcija je napraviti mukoznu fistulu. Ako se radi mukozna fistula bataljak mora biti što duži. Zbog povećane maternice, bataljak se treba provesti kroz ekstrapéritonelanu ravninu duboko do širokog ligamenta i povećanih žila jajnika. Rektum je irigiran Betadinom za vrijeme operacije da se smanji višak krvavog mukoidnog materijala i rektalna cijev se ostavlja dekomprimirana u postoperativnom vremenu (Dozois et al. 2006).

Ekscizija rektuma kada je indicirana, u teških rektalnih krvarenja, može se zakomplicirati tako da je potrebna histerektomija. To nastaje zbog rizika traumatiziranja povećanih žila zdjelice što može dovesti do izrazito teškog krvarenja.

Istovremeni carski rez i subtotalna kolektomija

Prema prijašnjim izvješćima, većini trudnici koje su zahtijevale hitnu operaciju zbog kolitisa je istovremeno učinjena operacija kolona i carski ili vaginalni porod s visokim majčinim i fetalnim morbiditetom i mortalitetom. Samo su tri slučaja objavila da istovremena kolektomija i porod, dva u 32. i jedan u 28. tjednu su prošla bez majčinog ili novorođenačkog morbiditeta ili mortaliteta (Flatmark et al. 1971; Haq et al. 2006; Bohe et al. 1983).

Razmatranje poroda (vrsta poroda)

Kod pacijentica s akutnim abdomenom liječenje ovisi o trimestru trudnoće. Za vrijeme prva dva trimestra, samo kirurški zahvati se rade kod akutnog abdomena. U trećem trimestru zbog povećane učestalosti postoperativnih (prvih par dana) spontanih indukcija poroda, savjetuje se carski rez (Dozois et al. 2006; Watson & Gaines 1987).

Nakon kirurškog zahvata bez carskog reza, potrebno je praćenje fetusa i paziti na znakove spontanog poroda.

IPAA mijenja anatomiju gastrointestinalnog trakta te može dovesti ilealnu vrećicu do rizika zbog kompresije gravidne maternice. Indukcija poroda kod blizu terminskih trudnoća je dobra metoda kako bi se spriječila vanjska kompresija na IPAA i opstrukcija tankog crijeva (Walker et al. 1997).

Prognoza

Fertilitet i seksualno zdravlje

Odnosi, seksualno zdravlje i fertilitet u IBD pacijentica su međusobno povezani. Suprotno od CB-a, istraživanja su pokazala da UC ne utječe na fertilitet (Willoughby & Truleove 1980; Webb & Sedlack 1974; Granchow & Benjamin 1975). Ostale studije su otkrile smanjeni fertilitet vrlo vjerojatno zbog pogreške u praćenju pacijentica, odabiru pacijentica i nedovoljno dobroj kontroli bolesti (De Dombal et al. 1965; Banks et al. 1957) ili nedovoljni broj pacijentica (Schade et al. 1984). Zato žene s UC-om imaju stopu fertiliteta sličnu općoj populaciji prije kirurških zahvata (Baird et al. 1990; Hudson et al. 1997, Willoughby & Truleove 1990). Višestruko povećanje stope fertiliteta je primijećeno nakon IPAA (Olsen et al. 2003). Ovo otkriće su potvrdili Johnson i sur. koji su pokazali stopu infertiliteta od 38.6% kod UC pacijentica nakon IPAA nasuprot 13.3% UC pacijentica bez operacije (Johnson et al. 2004). Smanjenje fertiliteta može biti zbog kirurgije zdjelice i posljedične pojave adhezije i oštećenja reproduktivnih organa. Kod pacijentica koje su podvrgnute proktokolektomiji s ileostomijom primijećen je smanjenje stope fertiliteta (Wikland et al. 1990), kao i kod pacijentica s obiteljskom adenomatoznom polipozom koje su podvrgnute IPAA (Olsen et al. 2003).

O riziku infertiliteta poslije IPAA potrebno je porazgovarati s pacijenticom prije operacija kao potencijalnim rizikom. Nejasno je da li kirurške tehnike kao IPAA ili subtotalna kolektomija s rektalnim bataljkom i ileostomijom za vrijeme trudnoće i kasnijom IPAA operacijom pomažu u smanjenju stope infertiliteta. Najnovija istraživanja pokazuju da totalna laparoskopska kolektomija s IPAA

značajno smanjuju stopu infertiliteta u usporedbi s identičnim zahvatom otvorenog pristupa (Bartles et al. 2012; Beyer-Berjot et al. 2013).

U studiji Anderson i sur. 50% (2/4) operiranih pacijentica je razvilo postoperativne zdjelične i subfrenične apscese. Tri pacijentice su imale poteškoća sa začećem ili sekundarnim infertilitetom poslije kirurških zahvata. Socijalni morbiditet je bio visok, sa tri od četiri pacijentice razvedene od supružnika (Anderson et al. 1987).

Ishodi trudnoće

UC koji se pojavljuje prvi put početkom trudnoće su se prije smatrali opasnima s mortalitetom majke sa od 15% (Anderson et al. 1987). Također se smatralo da je rizik za majku toliko visok da se savjetovao terapijski abortus ako se pojavila izrazito teška bolest u trudnoći (Abramson et al. 1951). Trenutno, pravovremeno i brzo liječenje su najbolja šansa da se zaustavi progresija bolesti. U usporedbi sa CB-om, žene s UC-om su imale slične kontrole prijevremenih poroda, smanjene novorođenačke tjelesne težine i smanjene visine, ali s povećanom stopom kongenitalnih malformacija (7.9% vs, 1.7%) (Dominitz et al. 2002).

Prediktori lošeg ishoda (nedonošće, smanjena težina i visina, kongenitalne anomalije, APGAR, mrtvorođeni i komplikacije pri porodu) u velikoj studiji Mahadaven i sur. pacijentica sa IBD (UC ili CB) su imale kirurške zahvate (52). Za razliku od ostalih studija, aktivnost bolesti i lijekovi nisu bili prediktori za štetan ishod. U prijašnjim studijama aktivnost bolesti kod začeća je bilo povezano s povećanim smrtnošću fetusa (Morales et al. 2000) i nedonoščadi (Nielsen et al. 1983); aktivnost bolesti tokom trudnoće povezano je sa smanjenom težinom i nedonoščadi (Bush et al. 2004; Fedorkow et al. 1989). Postoje mnoge teorije nastanka tih štetnih učinaka, ali etiologija je još uvijek nejasna. Jedna hipoteza je da povećana količina prostaglandina za vrijeme aktivacije bolesti u trudnoći može dovesti do indukcije poroda kontrahirajući glatke mišiće (Reddy et al. 2008; Gould et al. 1981). Druga teorija je povećana permeabilnost crijeva za vrijeme upale može utjecati na nutritivne i imunološke faktore koji utječu na porod (Reddy et al. 2008).

Za razliku od CB-a, pušenje kod pacijentica s UC-om ne povećava rizik za prije terminski porod (Elbaz et al. 2005). Međutim. Kako je pušenje poznati rizik za majku i fetus, prestanak pušenja bi trebalo podržati u bilo kakvim scenarijima.

Ishod majke i fetusa nakon hitnih operacija

Elektivna operacija

Kirurški zahvat bi se trebao izbjegavati što dulje, jer ranija izvješća pokazuju da kolektomija u trudnoći nosi rizik od 60% za spontanom porodom. U periodu od 1951. do 2004. godine, prikazano je 37 slučajeva (Abramsone et al. 1951; Watsone & Gaines 1987; McEwan 1972; Peskin & Davis 1960; Marshak et al. 1960; Holzbach 1969; Flatmark et al. 1971; Greenfield et al. 1983; Anderson et al. 1987; Ooi et al. 2003; Bohe et al. 1983; Toiyama et al. 2004; Georfy 1974; Junghanns 1982; Boulton et al. 1994). Sveukupno, mortalitet fetusa i majke je bio 49% i 29%. Većina majčinog i fetalnog mortaliteta je prikazano prije 1987. godine. 1951.-1987. fetalni i majčin mortalitet su bili 67% i 24%. Slični ishodi su pokazani 1987. godine u 35 slučajeva s fetalnim mortalitetom od 53% i majčinim od 29% (Anderson et al. 1987). Dok smrt majke postaje sve rjeđa, povećana stopa mrtvorođenih reflektira težinu bolesti, a ne posljedice operacije. Nakon 1987. fetalni i majčin mortalitet je jednak nuli i postoperativni morbiditeti su zanemarivi.

Hitna operacija

Povećani fetalni mortalitet je primijećen za vrijeme i poslije hitnih operacija u trudnoći. Pregled kirurških zahvata iz 1972. od Beckera pokazuje majčin mortalitet od 36% (4/11) i fetalni mortalitet od 100% (Becker 1972). Anderson i sur. su prijavili tri trudne pacijentice koje su imale subtotalnu kolektomiju i ileostomiju zbog toksične dilatacije za vrijeme trećeg trimestra ili unutar 5 dana od poroda i četiri koje su podvrgnute proktokolektomiji postpartalno zbog teškog kolitisa (Anderson et al. 1987). Nije bilo smrti majke, ali je fetalni mortalitet bio 50% (2/4), s jednim preživjelim djetetom težine 1.4 kg u 33-em tjednu gestacije.

ZAHVALE

Zahvaljujem se roditeljima, bratu i obitelji koji su bili uz mene kroz sve godine studija i pomogli mi da ga uspješno završim.

Hvala mentoru dr.sc. Goranu Augustinu na pomoći, svojim savjetima i znanjem koje je podijelio sa mnom da napišem ovaj diplomski rad.

Posebno hvala Sandri, za sve.

LITERATURA

Abramson D, Jankelson IR, Milner LR (1951) Pregnancy in idiopathic ulcerative colitis. *Am J Obstet Gynecol* 61:121–9

Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. (2005) Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21:509–13

Alshawhi JS (2005) Recurrent sigmoid volvulus in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 48:1811–3

Alstead EM (2002) Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 78:23–6.

Alstead EM, Nelson-Piercy C (2003) Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 52:159–61

Anderson JB, Turner GM, Williamson RC (1987) Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med* 80:492–4

Babaknia A, Hossein P, Woodruff JD (1977) Appendicitis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 50:40–4

Baiocco PJ, Korelitz BI (1984) The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 6:211–6

Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS (1990) Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 99:987–94

Banks BM, Korelitz BI, Zetzel L (1957) The course of nonspecific ulcerative colitis: review of twenty years' experience and late results. *Gastroenterology* 32:983–1012

Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al. (2012) Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 256:1045–8

Becker IM (1972) Pregnancy and toxic dilatation of the colon. *Am J Dig Dis* 17:79–84

Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M (2005) Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 34:581–8

Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, et al. (2013) A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 258:275–82

Blair JSG, Allen N (1962) Crohn's disease presenting acutely during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 69:648–51

Bohe MG, Ekelund GR, Genell SN, et al. (1983) Surgery for fulminating colitis during pregnancy. *Dis Colon Rectum* 26:119–22

Boulton R, Hamilton M, Lewis A, et al. (1994) Fulminant ulcerative colitis in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 89:931–3

Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF (1995) Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 90: 1918–22

Burnham WR, Lennard-Jones JC, Brooke B (1977) Sexual problems among married ileostomists. *Gut* 18: 673–7

Bush MC, Patel S, Lapinski RH, et al. (2004) Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 15:237–41

Cappell MS, Sidhom O (1995) Multicenter, multiyear study of safety and efficacy of flexible sigmoidoscopy during pregnancy in 24 females with follow-up of fetal outcome. *Dig Dis Sci* 40:472–9

Castiglione F, Pignata S, Morace F, et al. (1996) Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 28:199–204

Cooksey G, Gunn A, Wotherspoon WC (1985) Surgery for acute ulcerative colitis and toxic megacolon during pregnancy. *Br J Surg* 72:547

Crile Jr GC, Thomas Jr CY (1951) The treatment of acute toxic ulcerative colitis by ileostomy and simultaneous colectomy. *Gastroenterology* 19:58–68

Crohn BB, Yarnis H, Korelitz BI (1956) Regional ileitis complicating pregnancy. *Gastroenterology* 31: 615–28

Damjanov et al. (2011) Patologija – Idiopatska upalna crijevna bolest 546-550

De Dombal FT, Burton IL, Goligher JC (1972) Crohn's disease and pregnancy. *Br Med J* 3:550–3.

De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, et al. (1965) Ulcerative colitis and pregnancy. *Lancet* 2: 599–602

Devore GR (1980) Acute abdominal pain in the pregnant patient due to pancreatitis, acute appendicitis, cholecystitis or peptic ulcer disease. *Clin Perinatol* 7:349–67

Dixon NP, Green J, Rogers A, Rubin L (1983) Fetal loss after cholecystectomy during pregnancy. *Can Med Assoc J* 88:576–7

Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ (2002) Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 97:641–8

Donaldson RM (1985) Management of medical problems in pregnancy inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 312:1616–9

Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, et al. (2006) Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Dis Colon Rectum* 49:64–73

Elbaz G, Fich A, Levy A, et al. (2005) Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 90:193–7

Fazio VW (1980) Toxic megacolon in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Clin Gastroenterol* 9:389–407

Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA (1989) Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 160:998–1001

Fielding JF, Cooke WT (1970) Pregnancy and Crohn's disease. *Br Med J* 2:76–7.

Flatmark AL, Nordoy A, Gjone E (1971) Radical surgery for ulcerative colitis during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 6:45–7

Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, et al. (1998) Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 93:2426–30

Friedman S, Regueiro MD (2002) Pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 31:265–73, xii

Georgy FM (1974) Fulminating ulcerative colitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 44:603–6

Goligher JC, de Dombal FT, Watts JMK, Watkinson J, eds. (1968) *Ulcerative colitis*. London: Bailliere, Tindall and Casswell p. 197

Gossage AM, Price FW (1908-1909) *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. Sect Med p. 151

Gould SR, Brash AR, Conolly ME, Lennard-Jones JE (1981) Studies of prostaglandins and sulphasalazine in ulcerative colitis. *Prostaglandins Med* 6:165–82

Granchow MI, Benjamin H (1975) Inflammatory colorectal disease and pregnancy. *Dis Colon Rectum* 18: 706–9

Greenfield C, Pounder RE, Craft IL, Lewis AA (1983) Severe ulcerative colitis during successful pregnancy. *Postgrad Med J* 59:459–61

Greer IA, Nelson-Piercy C (2005) Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 15: 401–7

Habal FM, Ravindran NC (2008) Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol* 14:1326–32

Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. (2004) Pregnancy and delivery before and after ileal pouch- anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 47:1127–35

Hanan IM, Kirsner JB (1985) Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Clin Perinatol* 12: 669–82

Haq AI, Sahai A, Hallwoth S, et al. (2006) Synchronous colectomy and caesarean section for fulminant ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 21:465–9

Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C (2007) Review article: reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 26: 513–33

Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. (2005) Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population based study. *Ann Intern Med* 143:697–706

Herrington A, Gala R, Beck DE, Robichaux AG (2012) Bowel obstruction in a pregnant patient with a restorative proctocolectomy and ileoanal J-pouch: a case report. *Ochsner J* 12:170–2

Hill J, Clark A, Scott NA (1997) Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. *R Soc Med* 90:64–6

Holzbach RT (1969) Toxic megacolon in pregnancy. *Am J Dig Dis* 14:908–10

Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. (1997) Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 58:229–37

Ilnyckji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. (1999) Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 94: 3274–8

Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al. (1994) Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 106:287–96

Jalan KN, Sircus W, Card WI, et al (1969) An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology* 57:68–82

Jarnerot G (1982) Fertility, sterility and pregnancy in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 17:1–4

Johnson P, Richard C, Ravid A, et al. (2004) Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 47:1119–26

Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, et al. (1995) Ileal pouch- anal anastomosis function following childbirth. *Dis Colon Rectum* 38:158–65

Junghanns K (1982) Pregnancy and ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Chir* 356:285–8

Kammerer WS (1977) Non-obstetric surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol* 50:40–4

Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. (2004) Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 99:2385–92

Katz JA, Pore G (2001) Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 7:146–57

Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP (1984) Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 25:52–6

Kitayama T, Funayama Y, Fukushima K, et al. (2005) Anal function during pregnancy and postpartum after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Surg Today* 35:211–5

Korelitz BI (1992) Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 21: 827–34

Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbom A (1997) Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease – a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 177:942–6

Lamah M, Scott HJ (2002) Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis* 17: 216–22

Larzilliere I, Beau P (1998) Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study. *Gastroenterol Clin Biol* 22:1056–60

Lask B, Jenkins J, Nabarro L, et al. (1987) Psychosocial sequelae of stoma surgery for inflammatory bowel disease in childhood. *Gut* 28:1257–60

Levy N, Roisman I, Teodor I (1981) Ulcerative colitis and pregnancy in Israel. *Dis Colon Rectum* 24:351–4

Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. (2006) Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:621–30

- Maddix BL (1962) Ulcerative colitis and pregnancy. *Minn Med* 45:1097–102
- Mahadevan U (2006) Fertility and pregnancy in patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 55:1198–206
- Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. (2005) Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21:733–8
- Mahadevan USW, Li DK (2007) Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 113:1106–12
- Mahadevan USW, Sandborn W, Hakimian S (2005) Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 128 Suppl 2:A322–3
- Marshak RH, Korelitz BJ, Klein SH, et al. (1960) Toxic dilatation of the colon in the course of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 38:165–80
- Martimbeau PW, Welch JS, Weiland LH (1975) Crohn's disease and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 122:746–9
- Mayberry JF, Weterman IT (1986) European survey of fertility in women with Crohn's disease: a case controlled study by a European collaborative group. *Gut* 27:821–5
- McEwan HP (1972) Ulcerative colitis in pregnancy. *Proc R Soc Med* 65:279–81
- Mogadam M, Dobbins III WO, Korelitz BI, Ahmed SW (1981) Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 80:72–6
- Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, et al. (1981) The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and post partum. *Am J Gastroenterol* 75:265–9

Mogardem M, Dobbins 3rd WO, Korelitz BI, Ahmed SW (1981) Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulphasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 80:72–6

Moody G, Mayberry J (1993) Perceived sexual dysfunction amongst patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 52:256–60

Moody G, Probert G, Srivasta E, et al. (1993) Sexual dysfunction in women with Crohn's disease, a hidden problem. *Digestion* 52:179–83

Morales M, Berney T, Jenny A, et al. (2000) Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 47:1595–8

Moser MA, Okun NB, Mayes DC, et al. (2000) Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol* 95:1021–6

Munkholm P (1997) Crohn's disease – occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. *Dan Med Bull* 44:287–302

National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: NCGCACC at the Royal College of Surgeons of England; 2010

Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV (2009) Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:329–34

Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, et al. (1983) Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 18:735–42

Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, et al. (1984) Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 19:724–32

Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, et al. (2000) Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 95: 3165–70

Norgard B, Hundborg HH, Jacobsen BA, et al. (2007) Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 102:1947–54

Norgard B, Puho E, Pedersen L, et al. (2003) Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 98:2006–10

Novacek G, Welterman A, Sobala A, et al. (2010) Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 139:779–87

Olsen KO, Juul S, Berndtsson I, et al. (2002) Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 122:15–9

Olsen KO, Juul S, Bulow S, et al. (2003) Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 90:227–31

Ooi BS, Remzi FH, Fazio VW (2003) Turnbull-blowhole colostomy for toxic ulcerative colitis in pregnancy: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 46: 111–5

Penna C, Daude F, Parc R, et al. (1993) Previous subtotal colectomy with ileostomy and sigmoidostomy improves the morbidity and early functional results after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 36:343–8

Peskin GW, Davis AVO (1960) Acute fulminating ulcerative colitis with colonic distension. *Surg Gynecol Obstet* 110:269–76

Peterson RE. Cortisone. In: Fuchs F, Klopper A, editors. (1977) *Endocrinology of pregnancy*. New York: Harper and Row p. 157–76

Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ (2008) Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 6:632–7

Porter RJ, Stirrat GM (1986) The effects of inflammatory bowel disease on pregnancy: a case-controlled retrospective analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 93: 1124–31

Rajapakse R, Korelitz BI (2001) Inflammatory bowel disease during pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 4:245–51

Ravid A, Richard CS, et al. (2002) Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 45:1283–8

Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, et al. (2008) Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 103:1203–9

Riis L, Vind I, Politi P, et al. (2006) Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 101:1539–45

Ritchie JK (1971) Ileostomy and excisional surgery for chronic inflammatory disease of the colon. A survey of one hospital region. *Gut* 12:528–40

Rogers RG, Katz VL (1995) Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: a retrospective review. *Am J Perinatol* 12:262–4

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green-top guideline no. 37. London: RCOG; 2009

Rustgi VK, Cooper JN, Colcher H (1986) Endoscopy in the pregnant patient. In: Rustgi VK, Cooper JN, editors. *Gastrointestinal and hepatic complications in pregnancy*. New York: Wiley p. 104–23

Sánchez Munoz D, Hoyas Pablos E, Ramirez Martin Del Campo M, et al. (2005) Term pregnancy in a patient with Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gastroenterol Hepatol* 28:435

Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer – 2003–2005. The seventh report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom, London, Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE) 2007

Schade RR, Van Thiel DH, Gavalier JS (1984) Chronic idiopathic ulcerative colitis – pregnancy and fetal outcome. *Dig Dis Sci* 29:614–9

Shoenut JP, Semelka RC, Silverman R, et al. (1993) Magnetic resonance imaging in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 17:73–8

Shoenut JP, Semelka RC, Silverman R, et al. (1993) MRI in the diagnosis of Crohn's disease in two pregnant women. *J Clin Gastroenterol* 17:244–7

Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, et al (2001) Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 46:366–8

Simister NE (2003) Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 21:3365–9

Smolnec J, James D (1990) General surgical problems in pregnancy. *Br J Surg* 77:1203–4

Soltau DHK (1972) Crohn's disease and pregnancy. *Br Med J* 3:760–1

Sorokin JJ (1983) Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Obstet Gynecol* 62:247–51

Šoša et al. (2007) Kirurgija – Upalne bolesti tankoga crijeva 473-477 i Ulcerozni colitis 508-512

Stengel JZ, Arnold HL (2008) Is infliximab safe to use while breastfeeding? World J Gastroenterol 14:3085–7

Subhani JM, Hamilton MI (1998) Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 12: 1039–53

Summers RW, Sgitz DM, Session DT, et al. (1979) National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. Gastroenterology 77:847–69

Toiyama Y, Araki T, Yoshiyama S, et al. (2004) Fulminant ulcerative colitis during pregnancy successfully treated by three-stage operation. J Gastroenterol 39:300–1

Turnbull Jr RB, Hawk WA, Weakley FL (1971) Surgical treatment of toxic megacolon. Ileostomy and colostomy to prepare patients for colectomy. Am J Surg 122:325–31

Van Horn C, Barrett P (1997) Pregnancy, delivery, and postpartum experiences of fifty-four women with ostomies. J Wound Ostomy Continence Nurs 24: 151–62

van Loon AJ, Mantingh A, Serlier EK, et al. (1997) Randomised controlled trial of magnetic-resonance pelvimetry in breech presentation at term. Lancet 350:1799–804

Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, et al. (2006) Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol 4:1255–8

Vender RJ, Spiro HM (1982) Inflammatory bowel disease and pregnancy. J Clin Gastroenterol 4: 231–49

Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U (2005) Adalimumab use in pregnancy. Gut 54:890

Vrhovac et al. (2008) Interna medicina – Upalne bolesti crijeva 794-803

Walker M, Sylvain J, Stern H (1997) Bowel obstruction in pregnant patient with ileal pouch-anal anastomosis. Can J Surg 40:471–3

Watson WJ, Gaines TE (1987) Third-trimester colectomy for severe ulcerative colitis. J Reprod Med 32:869–72

Webb MJ, Sedlack RE (1974) Ulcerative colitis in pregnancy. Med Clin North Am 58:823–7

Wikland M, Jansson I, Asztely M, et al. (1990) Gynecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. Int J Colorectal Dis 5:49–52

Willoughby CP, Truelove SC (1980) Ulcerative colitis and pregnancy. Gut 21:469–74

Yang H, McElree C, Roth MP, et al. (1993) Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. Gut 34:517–24

Zeldis JB (1989) Pregnancy and inflammatory bowel disease. West J Med 151:168–71

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 23.07.1988. u Zagrebu. Tu sam završio osnovnu školu i Klasičnu gimnaziju. Položio sam Cambridge međunarodni engleski ispit te imam Certificate in advanced English (CAE)

2007. godine upisao sam Medicinski fakultet u Rijeci i nakon uspješno položene prve godine prebacio se na Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bio sam aktivni član Studentske sekcije za neuroznanost i Studentske sekcije za kirurgiju.

Od 2014. radim znanstveni rad na Zavodu za kirurgiju KBC Rebro na temu "Akutizacija upalnih bolesti crijeva u trudnoći". Također sam 2014. godine imao izlaganje u poster sekciji na Hrvatskom kirurškom kongresu s međunarodnom suradnjom u Zagrebu na temu: "Žutica kod bolesnika s obiteljskom adenomatoznom polipozom".